



2020年6月1日放送

「ESBL と AmpC」

東邦大学 微生物・感染症学感染制御学分野教授 石井 良和

βラクタマーゼとβラクタム薬

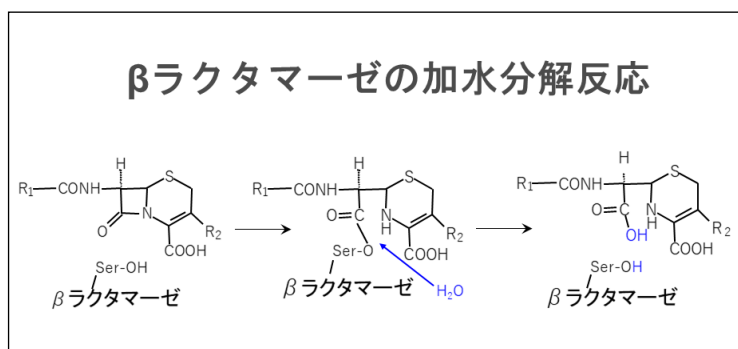
本日は、ESBL と AmpC についてお話しますが、その前にβラクタマーゼとβラクタム薬についてお話します。

βラクタマーゼは、ペニシリンやセファロスポリン、セファマイシン、モノバクタム、カルバペネムなどのβラクタム薬を加水分解することで不活化する耐性因子です。

ペニシリンを使い始めた直後、βラクタマーゼを作る

黄色ブドウ球菌が出現しました。このβラクタマーゼは、プラスミドと呼ばれる外来性の遺伝子上の遺伝子によって作られるものでした。その遺伝子が瞬く間にブドウ球菌属菌に拡散して、ペニシリンが効きにくいブドウ球菌が増えてしまいました。そのため、βラクタマーゼに壊されにくくて、ブドウ球菌に効果があるメチシリンと呼ばれるペニシリン系の抗菌薬を開発しました。興味深いことに、現在までメチシリンを分解できるブドウ球菌がつくるβラクタマーゼは出現していません。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の耐性メカニズムは、βラクタマーゼによるものではありません。ペニシリンやメチシリンはグラム陽性菌に対して強い殺菌力を示しますが、グラム陰性菌には効果がありません。

大腸菌や赤痢菌などグラム陰性菌による感染症の治療薬が必要とされ、登場したのが、アンピシリンです。しかし、このアンピシリンを分解してしまう、大腸菌や赤痢菌が出現しました。これらの菌は、黄色ブドウ球菌のものとは性質が異なる、ペニシリンを分解するβラクタマーゼを作っていました。このような主としてペニシリンを分解するβ



ラクタマーゼのことをペニシリナーゼと呼んでいます。

グラム陰性菌にも有効で、ペニシリナーゼに安定な抗菌薬として、ペニシリンと異なる構造のセファロスポリンが登場しました。黄色ブドウ球菌や大腸菌などが産生するペニシリナーゼの中に、セファロスポリンを分解する酵素は見つかっていません。したがって、メチシリンに耐性を示さない、いわゆる MRSA ではない、黄色ブドウ球菌感染症の治療に選択されるのがセファゾリンです。

種類	産生菌	遺伝子局在	分解できる抗菌薬	分解できない抗菌薬阻害剤
ペニシリン分解型*	グラム陽性	プラスミド	ペニシリン	メチシリン、セファクララン、ロズポリン、セファ酸、タゾパマイシン、カルバペクタム、アネム
	グラム陰性	プラスミド、一部染色体	ペニシリン、セファロスポリン、モノバクタム	セファマイシン、カルバペネム、オクタム
オキサシリン分解型*	グラム陰性	染色体またはプラスミド	ペニシリン、オキサシリン	セファロスポリン、セファマイシン、カナルバペネム
セファロスポリン分解型	グラム陰性	染色体、一部プラスミド	ペニシリン、セファロスポリン	カルバペネム
カルバペネム分解型	グラム陰性	プラスミド	ほぼ全てのβラクタム	モノバクタム、EDTA

*：第三世代セファロスポリンを分解する基質拡張型βラクタマーゼ (ESBL) やカルバペネム分解型もあり
#：AmpCとも呼ばれている

AmpC

Enterobacter 属菌や *Citrobacter* 属菌などの腸内細菌目細菌や緑膿菌などのブドウ糖非発酵菌は、ペニシリナーゼとは異なる、セファロスポリンを分解するβラクタマーゼを作る多くの菌種が存在します。このβラクタマーゼをセファロスポリナーゼあるいは AmpC と呼んでいます。通常、AmpC の遺伝子は染色体上にあり、グラム陰性菌に広く保有される耐性因子です。したがって、セファゾリンなどの第一世代と呼ばれるセファロスポリンはグラム陰性菌感染症の治療薬として効きにくく、これらの菌が原因の感染症に有効な抗菌薬として第二世代や第三世代のセファロスポリンとセファマイシンが作られました。

ESBL

グラム陰性菌の中でも肺炎桿菌、*Proteus mirabilis* などはセファロスポリナーゼの遺伝子を染色体上に持っていません。したがって、セファロスポリンが有効でした。しかし、グラム陰性菌の産生するβラクタマーゼに安定な、第三世代のセファロスポリンが使われた直後に、第三世代セファロスポリン耐性菌が報告されました。この耐性菌は、詳細に解析されたところ、これまでによく知られていたペニシリナーゼが突然変異を起こして、第三世代セファロスポリンを分解できるようになったことが分かりました。さらに、このβラクタマーゼはβラクタマーゼを作る菌株から、作らない菌株に伝達されました。このように、本来はペニシリンを分解していたβラクタマーゼが、分解することができないとされていた、βラクタム薬まで分解できるようになったβラクタマーゼを基質特異性拡張型βラクタマーゼ、英語では Extended-spectrum beta-lactamase、略して ESBL と呼んでいます。

CTX-M-型 ESBL

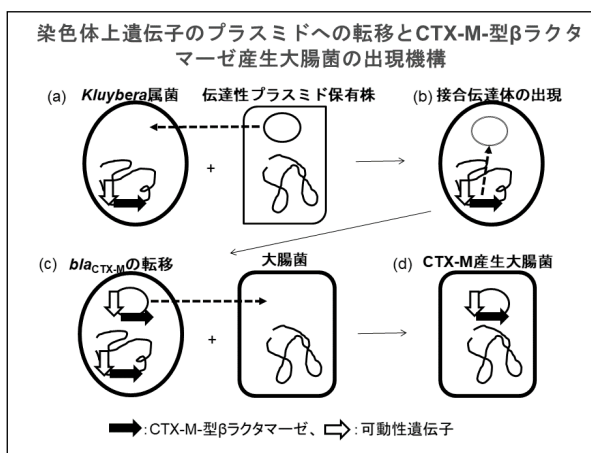
当初の ESBL は、それまでによく知られていた β ラクタマーゼが突然変異を起こしたものでしたが、それとは全く異なる ESBL が検出されました。それが、現在、世界に拡散している CTX-M-型と呼ばれる ESBL です。CTX-M という名前はセフトキシムを分解する β ラクタマーゼで、初めて分離されたのがミュンヘンだったことに由来して、この名前が付けられました。この β ラクタマーゼの起源は、環境に生息する細菌であることが知られています。その菌の染色体上に存在した遺伝子が、伝達性プラスミドと呼ばれる菌株間を移動できる遺伝子に移って広がったことが分かっています。ESBL 産生菌による重症感染症に対しては、カルバペネムが選択されています。一方で、中等症以下で抗菌薬治療が必要な症例には、 β ラクタマーゼ阻害剤と β ラクタム薬の配合剤やセファマイシンなどの有用性が報告されています。

CTX-M-型基質拡張型 β ラクタマーゼの起源

サブグループ	起源と推察される菌種
CTX-M-1	<i>Kluyvera cryocrescens</i>
CTX-M-2	<i>Kluyvera ascorbata</i>
CTX-M-8	<i>Kluyvera</i> spp.
CTX-M-9	<i>Kluyvera georgiana</i>

プラスミド性 AmpC

先に述べましたが、肺炎桿菌に加えて *Proteus mirabilis* などは、染色体上に AmpC の遺伝子がありません。大腸菌や赤痢菌の染色体には AmpC の遺伝子がありますが、遺伝子が読み取られにくい構造になっています。したがって、大腸菌や赤痢菌の AmpC が耐性に寄与することはありません。そのような本来 AmpC を作らない菌種の中に、セファマイシンに耐性を示す菌株が見つかりました。それらの菌株を詳細に調べてみると、これらの菌株は AmpC を作っていることが分かりました。本来、AmpC の遺伝子を保有しないか、AmpC が殆ど読み取られなければ、AmpC を作られることはありません。これらの菌株が、作れるようになったメカニズムを遺伝子レベルで詳しく調べてみると、AmpC の



主要プラスミド性AmpCの由来

起源と推察される菌種	酵素名
<i>Aeromonas</i> spp.	CMY-1, CMY-8, CMY-9, MOX-1, MOX-2, FOX-1
<i>Citrobacter freundii</i>	CMY-2~7, LAT-1, LAT-3, LAT-4
<i>Enterobacter</i> spp.	ACT-1, MIR-1
<i>Morganella morganii</i>	DHA-1, DHA-2
<i>Hafnia alvei</i>	ACC-1

遺伝子を保有するプラスミドが存在することが分かりました。さらに、この AmpC の塩基配列を解読したところ、*Aeromonas* や *Citrobacter*、*Enterobacter*、*Morganella morganii* などの AmpC と同じ配列であることが分かりました。現在、注目されているのはこの伝達性耐性の遺伝子上にその遺伝子が存在する、プラスミド性 AmpC です。

染色体に AmpC を作る遺伝子を保有する菌種の中にも第三世代セファロスポリンやセファマイシン、モノバクタムに耐性を示す菌株が存在します。これらの菌株の多くが、AmpC を大量に作っています。プラスミド性 AmpC を持っている菌株も、AmpC を大量に作っています。AmpC はβラクタム薬とよく結合します。βラクタマーゼが結合したβラクタム薬は抗菌力を示しません。AmpC はイミペネムやメロペネムなどのカルバペネムとも結合しやすいので、AmpC を大量に作る菌株の中には、カルバペネムも効きにくくなることがあります。ESBL はもちろん、AmpC に対する阻害効果も示す、ジアザビシクロオクタンと呼ばれる、アビバクタムなどの新規βラクタマーゼ阻害剤が開発され、欧米では既に臨床応用されています。残念ながら、我が国では臨床で使える状況ではありません。一方で、AmpC との親和性が低いセファロスポリンが日本でも使えるようになっています。このセファロスポリンは、ESBL から分解されるので、タゾバクタムとの配合剤として上市されています。AmpC や ESBL を作ることに起因する、セファロスポリンに耐性を示す菌株や、低度カルバペネム耐性株が原因の感染症の治療に対する有用性が期待されます。

ESBL を作ることによって第三世代セファロスポリンに耐性を示す大腸菌が、臨床材料から分離される大腸菌の約 2 割から 3 割を占めています。プラスミド性 AmpC についての疫学情報は少ないのですが、プラスミド性 AmpC も重要な耐性因子の一つなので、今後は注視していくべき耐性菌であると考えています。

CTX-M-型 ESBL や AmpC を作る菌株は、市中の健康な人たちも腸管内に保菌することが知られています。さらに、伴侶動物や家畜、淡水魚、環境からも分離されています。したがって、ESBL や AmpC 産生菌は、病院内だけで問題となっている耐性菌とは異なり、通常の方法で感染制御することはできません。これらの耐性菌と向き合うためには、農畜水産や環境関係の研究者と連携しながら、新たな視点での取り組みが必要になると考えています。

本日は、私たちにとって身近な耐性因子となっている、ESBL と AmpC について概説しました。身近ではありますが、血流感染などの重篤な感染症の原因菌となることもあります。今回の話が、ESBL と AmpC という耐性菌の特徴の一端を知っていただき、当該耐性菌による感染症に対して適切な治療に繋がればうれしく思います。